FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N° 67

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

**Josel BRZEZINSKI**

Né le 24 Août 1902, à Lodz (Pologne).

*Présentée et soutenue publiquement le* ..... 5 FEV 1947 ..... 19..

# INFECTIONS GRAVES à pneumobacille de Friedländer Leur traitement par l'association penicilline - sulfamides

Président : MOREAU, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

**Josel BRZEZINSKI**

Né le 24 Août 1902, à Lodz (Pologne).

*Présentée et soutenue publiquement le* ..... 19..

# INFECTIONS GRAVES à pneumobacille de Friedländer Leur traitement par l'association pénicilline - sulfamides

Président : MOREAU, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29. RUE DEPARCIEUX, 29
1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Roussy, Baudouin.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... BINET

ASSESSEUR ..... VERNE

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | N... |
| Anatomie pathologique | LEROUX. |
| Assistance Médico-sociale | N... |
| Bactériologie | GASTINEL. |
| Biologie médicale | VERNE. |
| Chimie médicale | POLONOVSKI. |
| Clinique de cardiologie | DONZELOT. |
| Cliniques chirurgicales | BROCQ.<br>CADENAT.<br>MONDOR.<br>QUENU. |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie | LEVEUF. |
| Clinique chirurgicale orthopédique | MATHIEU. |
| Clinique gynécologique | MOCQUOT. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GOUGEROT. |
| Clinique des maladies des enfants | DEBRE (R.). |
| Clinique des maladies infectieuses | N... |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale | DELAY. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN. |
| Cliniques médicales | BENARD (H.).<br>CHABROL.<br>HARVIER.<br>LIAN. |
| Clinique médicale propédeutique | P. VALLERY-RADOT. |
| Clinique de Neuro-chirurgie | VINCENT (Cl.). |
| Cliniques obstétricales | LANTUEJOUL.<br>LEVY-SOLAL.<br>PORTES. |
| Clinique ophtalmologique | VELTER. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | LEMAITRE. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | SENEQUE. |
| Clinique thérapeutique médicale | LOEPER. |
| Clinique de la Tuberculose | BERNARD (Et.). |
| Clinique urologique | FEY. |
| Embryologie | GIROUD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | ALAJOUANINE. |
| Histologie | CHAMPY. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | JUSTIN-BESANÇON(L.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance | CATHALA. |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON. |
| Médecine du Travail | N... |
| Médecine légale | DUVOIR. |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT (E.). |
| Pathologie chirurgicale | PETIT-DUTAILLIS. |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie exotique | LAVIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | N... |
| Pathologie médicale | MOREAU. |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie et matière médicale | HAZARD. |
| Physiologie | BINET (Léon). |
| Physique médicale | RICHET (Charles). |
| Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*) | LELONG. |
| Puériculture | DESGREZ (H.). |
| Radiologie médicale | DECHAUME. |
| Stomatologie | STROHL. |
| Technique chirurgicale | MOULONGUET. |
| Thérapeutique | LAROCHE (G.). |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*).

## II. — AGREGES EN EXERCICE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | CORDIER. |
| | DELMAS. |
| Anatomie pathologique | DELARUE. |
| | Mlle GAUTHIER. |
| | VILLARS. |
| Bactériologie | BONNET. |
| | FASQUELLE. |
| Chimie médicale | ETTORI. |
| | N... |
| Chirurgie générale | AMELINE. |
| | FEVRE. |
| | FUNCK-BRENTANO. |
| | MENEGAUX. |
| | PATEL. |
| | SICARD. |
| | MERLE D'AUBIGNE. |
| | ROUX. |
| | PADOVANI. |
| | LEGER. |
| | HUGUIER. |
| | RUDLER. |
| Histologie | BULLIARD. |
| Hydrologie | DEBRAY. |
| Hygiène | BOYER. |
| | DEPARIS. |
| Maladies mentales | BARUK. |
| | DE SEZE. |
| Médecine générale | BARIETY. |
| | BOULIN. |
| | BROUET. |
| | CACHERA. |
| | COSTE. |
| | KOURILSKY. |
| | MAURIC. |
| Médecine générale | DECOURT. |
| | LAMY. |
| | HAMBURGER. |
| | DREYFUS (G.) |
| | FAUVERT. |
| | GARCIN. |
| | DE GENNES. |
| | HAGUENAU. |
| | LENEGRE. |
| | MARCHAL. |
| | MOLLARET. |
| | MOUQUIN. |
| | SOULIE. |
| Médecine légale | DESOILLE. |
| Obstétrique | DIGONNET. |
| | LACOMME. |
| | SUREAU. |
| | VARANGOT. |
| Ophtalmologie | RENARD. |
| Oto-rhino-laryngologie | AUBIN. |
| Parasitologie | BRUMPT (L.). |
| Parasitologie coloniale | N... |
| Pathologie expérimentale | LEMAIRE. |
| Pharmacologie | CHEYMOL. |
| | N... |
| Physiologie | BARGETON. |
| | PARROT. |
| Physique médicale | N... |
| Thérapeutique | TURPIN. |
| Urologie | COUVELAIRE. |

## III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*).
LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

## IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| Clinique chirurgicale | GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES. |
| Clinique obstétricale | ECALLE. |
| Clinique O.R.L. | HALPHEN. |

| | M. |
|---|---|
| Clinique médicale .... | CHEVALLIER |

## V. — CHARGES DE COURS

| | M. |
|---|---|
| Radiologie .... | LEDOUX-LEBARD. |

---

| | MM. |
|---|---|
| Secrétaire de la Faculté ..... | J. MOREL. |
| Secrétaire-adjoint ..... | M. BRISSIAUD. |

---

| | |
|---|---|
| Bibliothécaire en Chef .. | Dr A. HAHN. |
| Bibliothécaires ..... | Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE DE MES CHERS PARENTS

A MA FEMME

*Dont l'affectueuse pensée n'a jamais cessé de m'encourager.*
*En témoignage de mon amour profond.*

A LA MEMOIRE DE MON FRERE
ET DE MES SŒURS

A LA MEMOIRE DE MES BEAUX-FRERES
ET DE MA BELLE-SŒUR

A MON FRERE ET A MES DEUX SŒURS

A MON FILS CLAUDE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur MOREAU

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Qui nous a fait le très grand honneur de présider notre thèse.*

*Qu'il daigne recevoir l'hommage de notre profonde gratitude.*

A Monsieur le Docteur GILBERT-DREYFUS

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a accueilli dans son service, a inspiré ce travail, nous a guidé de ses conseils et nous a prodigué un enseignement précieux.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur Maurice OLIVIER

(*in memoriam*)

Médecin-Chef des Hôpitaux Psychiatriques
Médecin-Directeur de l'Hôpital Psychiatrique de Blois
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui fut toujours pour nous un maître affectueux et bienveillant.*

*En témoignage de notre souvenir reconnaissant et de profond attachement à sa mémoire.*

A Monsieur le Docteur MARTIMOR

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine
Médecin de l'Hôpital Psychiatrique de la Maison-Blanche

*Auprès de qui nous avons trouvé un enseignement éclairé et qui nous a honoré de son amitié.*

*En témoignage de notre profonde gratitude.*

A Monsieur André HERRAULT

Interne des Hôpitaux de Paris

*En signe d'amitié.*

# INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion de suivre dans le service du Professeur Agrégé GILBERT-DREYFUS à Boucicaut deux cas graves d'infection pneumobacillaire. Le premier cas concernait une jeune fille qui fut amenée dans le service au début du mois de juillet 1946 pour une méningite aiguë comateuse.

Conscient de l'extrême gravité de cette méningite et de l'inefficacité de toute thérapeutique tant classique que sulfamidée ou pénicillée contre celle-ci, le Docteur GILBERT-DREYFUS a institué, en désespoir de cause, un traitement mixte comprenant la pénicilline et les sulfamides, à doses massives d'emblée administrées conjointement par les voies intramusculaire et intrarachidienne. Au bout de quelques jours la malade fut sauvée.

Le deuxième cas concernait un jeune homme entré dans le service un mois après pour une septicémie grave à Friedländer. Encouragés par l'admirable succès obtenu dans le premier cas, le Docteur GILBERT-DREYFUS et ses collaborateurs n'ont pas hésité à instituer dans le second la même thérapeutique associé. Bien que le traitement dans ce cas ait duré plus longtemps, le résultat obtenu en fin de cause fut tout aussi heureux.

Eu égard à la rareté et à la gravité des infections pneumobacillaires d'une part et à ces deux beaux résultats thérapeutiques de l'autre, nous avons pensé qu'il serait intéressant de rapporter les observations de ces deux cas et de signaler aussi en passant les points par-

ticuliers qu'ils ont présentés. Passant ensuite en revue les thérapeutiques différentes qui ont été utilisées dans les infections pneumobacillaires, nous nous arrêterons plus spécialement sur les traitements sulfamidé, pénicillé et sulfamido-pénicillé associé et sur leurs modes d'action respectifs. Enfin, en nous basant sur les théories relatives aux modes d'action de ces différentes médications, nous essaierons d'expliquer, par hypothèse, le mécanisme d'action du traitement associé pénicilline-sulfamides, auquel nous devons les heureux résultats thérapeutiques dans nos deux cas d'infections pneumobacillaires.

# OBSERVATIONS

## OBSERVATION N° 1

*Méningite post-abortum à pneumobacille de Friedländer. Etat préagonique. Guérison rapide par l'association pénicilline-sulfamide*

(par MM. Gilbert-Dreyfus, M. Zarachowitch, André Herrault et Labignette).

Le 8 juillet dernier, l'un de nous étant de garde, est appelé à la Maternité de Boucicaut. Il se trouve en présence d'une jeune femme de 22 ans, d'aspect robuste, couchée sur le dos, en état de *coma complet*.

L'examen somatique montre une contracture généralisée très marquée : la nuque est figée dans une raideur invincible.

Rien aux poumons.

Le cœur est sourd et rapide. Pouls 124. T. A. 7-3.

T° 37°4.

Les réflexes existent. Pas de Babinski.

Pas de splénomégalie.

Foie débordant de deux travers de doigt les fausses côtes.

Gorge d'aspect normal. Absence d'herpès.

Pas d'albumine dans les urines. Il est d'ailleurs nécessaire de sonder la malade qui est en rétention.

Il existe quelques papillomes vulvaires. L'utérus un peu gros montre un col ouvert. Quelques pertes très fétides maculent l'alèze.

La bouche est sèche et les lèvres fuligineuses.

Au total, il s'agit d'un syndrome méningé caractéristique, et le tableau rappelle celui de la cérébro-spinale.

Immédiatement sont pratiquées une ponction lombaire qui ramène un liquide purulent et une hémoculture.

On apprend alors que Mlle B... est entrée à l'hôpital la veille, 7 juillet à 13 heures, en raison de pertes purulentes et d'une fièvre à 39° accompagnée de céphalées. Très présente, elle a pu raconter à son arrivée qu'enceinte de quatre mois et demi, elle avait, à la suite de l'ingestion de 7 gr. 50 de quinine, expulsé trois jours auparavant un fœtus mort.

Dans la matinée du 8, la céphalée s'accentue devient atroce, et la malade verse dans un état de torpeur croissante qui aboutit rapidement à un coma véritable.

Aussitôt transportée dans notre service, on lui prescrit un traitement comportant, outre solucamphre, pressyl et sérum glucosé :

8 gr. de soludagénan par 24 heures
et 240.000 U. O. de pénicilline par voie intramusculaire, à raison de 30.000 U. O. toutes les 3 heures.

*Le 9 juillet.*

La T° est 37°. Le pouls à 128. La T. A. à 8-4. Le temps de saignement est normal (3 min.). Le temps de coagulation à 6 min. ; il n'y a d'ailleurs pas traces d'hémorragies et le signe de lacet est négatif. Le tableau clinique est le même que la veille. Mlle B... est dans un coma carus. Elle ne répond par aucun geste aux excitations les plus fortes. La situation paraît désespérée. La même thérapeutique est poursuivie. Il est décidé d'injecter au surplus par voie rachidienne 30.000 U. O. de pénicilline matin et soir (60.000 unités dans les 24 heures).

La ponction lombaire retire un liquide encore franchement purulent, coloré en jaune par la pénicilline.

Il nous parvient ce jour les résultats suivants :

Examen du L. C. R. pratiqué par le Docteur Labignette : « Présence de nombreux polynucléaires dont un certain nombre très altérés. Il existe de rares bâtonnets à Gram négatif. Mise en culture pour identification ».

Examen du L. C. R. prélevé 4 heures après le précédent, pratiqué par le laboratoire du service :

« Présence de très nombreux polynucléaires altérés. Au direct, bacilles trapus Gram négatif. Mise en culture pour identification ».

*Le* 10 *juillet.*

Le coma est aussi profond. Pouls 116. T° 37°8. T. A. 8-5. Des ulcérations recouvertes de croûtelles noirâtres apparaissent sur les lèvres, au pourtour de celles-ci, sur la muqueuse gingivale (ulcérations dont nous regrettons de n'avoir point pratiqué l'étude bactériologique).

Le traitement de la veille est poursuivi. L'injection intra-rachidienne du matin est portée à 40.000 U. O.

Le L. C. R. est seulement louche et jaune. Des soins locaux buccaux, à la pénicilline, sont prescrits.

L'incontinence d'urine remplace dans la soirée la rétention qui existait depuis le 8.

L'hémoculture est négative.

La culture du L. C. R. prélevé le 8 montre la présence abondante de bacilles trapus, Gram négatif, en palissade présentant la morphologie du pneumobacille de Friedländer. Ce diagnostic bactériologique est confirmé par M. Norman et par l'Institut Pasteur.

La formule sanguine montre :

Hématies : 3.600.000.
Hémoglobine : 70 %.
V. G. : 0,98.
Leucocytes : 28.200.
Polynucléaires : 96 %.
Lymphocytes : 4 %.

*Le* 11 *juillet.*

Le coma est toujours aussi profond, la raideur aussi marquée. L'incontinence d'urine persiste.

Les ulcérations gingivales s'étendent, les croûtelles au pourtour des lèvres sont noirâtres. La T° est à 37°9. Le pouls à 86. La T. A. à 9-5.

On poursuit le même traitement que la veille en diminuant le soludagénan à 6 g.

Le L. C. R. prélevé le 9 à midi montre de très nombreux polynucléaires altérés mais pas de germes au direct. Culture négative.

Le L. C. R. d'aujourd'hui a les mêmes caractères macroscopiques que celui de la veille : clair mais jaune, jaune du fait de la pénicilline.

*Le* 12 *juillet.*

La malade sort du coma. La T° est à 38°2. Le pouls à 94. La T. A. à 11-7. Les croûtelles gingivales tombent. Une cyanose, particulièrement nette au visage, est apparue qui fait supprimer le soludagénan et prescrire 4 gr. de solufontamide.

Même dose de pénicilline par voie intramusculaire 20.000 un. intrarachidiennes matin et soir.

Le L. C. R. prélevé le 10 montre la présence de très nombreux polynucléaires dont quelques-uns seulement sont altérés. Pas de germe sur frottis. Culture négative.

*Le* 13 *juillet.*

T° 38°. Pouls 88. T. A. 11,5-7.

La malade est présente et avoue s'être fait avorter par sonde intrautérine — ceci après l'échec de la quinine.

Le L. C. R. du 11 montre des polynucléaires non altérés. Pas de germe. Culture négative. Même traitement que le 12. Solufontamide ramené à 3 gr.

*Le* 14 *juillet.*

La T° est à 37°6, le pouls à 82. T. A. 12-7.

Les lèvres se sont nettoyées. Quelques lochies fétides persistantes font prescrire des injections vaginales bicarbonatées.

La pénicilline par voie générale est diminuée à 180.000 u. Une seule injection intrarachidienne de 20.000 un. le matin. Solufontamide 3 gr.

Le L. C. R. du 12 montre quelques polynucléaires intacts, pas de germe. Culture négative.

*Le 15 juillet.*

L'état général est excellent. La diurèse à 1.400 cc. sans incontinence.

Le même traitement que la veille est poursuivi.

*Le 16 juillet.*

La malade apyrétique est pratiquement guérie.

Il est seulement fait 160.000 un. par voie intramusculaire, 2 gr. de solufontamide.

*Le 17 juillet.*

Dernier jour de traitement.

Pénicilline : 80.000 un.

Solufontamide : 1 gr.

A partir de cette date la malade s'achemine vers une guérison rapide. Un seul fait à signaler : un début d'otite congestive droite le 24 juillet. Simple incident d'ailleurs qui disparaîtra en 2 jours, à l'aide de soins locaux banaux.

Au total : méningite à pneumobacilles de Friedländer apparaissant 4 jours après un avortement provoqué.

Le tableau clinique rappelait celui d'une méningite cérébro-spinale à forme comateuse. Le coma a duré 4 jours 1/2 ! Mais la méningite a guéri définitivement, sans séquelles après administration de :

46 gr. de sulfamides (30 gr. de soludagénan et 16 gr. de solufontamide.

2.040.000 U. O. de pénicilline par voie intramusculaire

et 340.000 U. O. de pénicilline intrarachidiennes.

Soulignons le fait que le L. C. R. était devenu stérile après 24 heures de traitement.

OBSERVATION N° 2

*A propos d'un cas de septicémie à pneumobacille de Friedländer, guéri par le traitement mixte pénicillo-sulfamidé*

(par MM. Gilbert-Dreyfus, Marcel Zarachowitch, André Herrault).

*Le 7 août* entre dans notre service, à Boucicaut, un jeune homme de 17 ans qui frappe par sa maigreur, sa prostration invincible, sa pâleur cireuse. Sa T° est à 40°1, son pouls à 106, sa T. A. à 11-5.

L'examen somatique est négatif. Rien aux poumons, rien au cœur. Pas de splénomégalie, pas d'hépatomégalie.

La fosse iliaque droite est un peu sensible et gargouillante ; il existe d'ailleurs une diarrhée qui persiste depuis 8 jours comme va nous l'apprendre l'interrogatoire de l'entourage. En effet, M. B... est malade depuis le 30 juillet. Ce fut d'abord quelques frissons, une fièvre s'élevant bientôt à 40, une constipation vite remplacée par 4 ou 5 selles diarrhéiques quotidiennes, et enfin à trois reprises, un léger saignement de nez.

Au total : dissociation du pouls et de la température, quelques épistaxis, stupeur, diarrhée, c'en est assez pour évoquer la dothiénenterie et demander une hémoculture qui est faite le jour même ainsi que la formule sanguine.

*Le 9* l'hémoculture est positive : on trouve au repiquage un diplobacille Gram négatif. Par ailleurs la formule sanguine montre 4.700.000 G. R., 6.500 G. B.

*Le 10* une nouvelle hémoculture est demandée, elle répondra elle aussi : diplobacilles Gram négatif.

Il s'agit donc bien d'une septicémie à pneumobacille de Friedländer.

Ce même jour un fait nouveau survient : quelques ulcérations à fond blanchâtre, à bords irréguliers siégeant sur la portion muqueuse des lèvres sont apparues au cours de la nuit. Le prélèvement pratiqué ne montrera que des germes banaux.

Instruits, quant à la thérapeutique, par une infection à pneumobacille de Friedländer, que nous avions eu à traiter en juillet, d'emblée nous mettons ce malade au traitement mixte : pénicilline-sulfamide. Il reçoit ainsi quotidiennement 240.000 U. O. de pénicilline et 10 gr. d'adiazine.

Il recevra ainsi en 17 jours 114 gr. d'adiazine et 4.080.000 unités de pénicilline.

Cinq jours après l'institution de ce traitement mixte l'hémoculture est négative, 13 jours après la T° est à 37°, enfin 17 jours après le malade a repris 2 kg., son état est excellent. En bref, tout incite à cesser le traitement, ce qui est fait le 29 août. M. B... reste apyrétique 5 jours, mais peu à peu sa T° s'élève pour atteindre 41°3 le 6 septembre en même temps qu'il accuse une douleur vésiculaire nette, spontanée et provoquée. Les ulcérations gingivales réapparaissent, leur étude bactériologique ne sera pas plus précise que la première fois. Fait nouveau : une ulcération lenticulaire purulente apparaît sur le gland, elle entraînera bientôt une paraphimosis. L'étude bactériologique de ce pus montrera la présence de pneumobacille de Friedländer. Par ailleurs, une hémoculture pratiquée ce même jour se révélera négative.

Le traitement mixte, pénicilline-sulfamides est repris. Dans cette deuxième série il sera fait : 29 gr. de solufontamide. 7 millions de pénicilline. On y adjoint l'uroformine.

La T° revient à la normale en 3 jours, la douleur hépatique s'estompe en 5 jours. L'ulcération génitale sera plus longue à disparaître et malgré des soins locaux à la pénicilline il faudra attendre le 21 septembre pour que sa cicatrisation soit complète.

M. B... au début d'octobre est définitivement guéri et le malade quitte notre service ayant repris 14 kilos.

En résumé : infection grave à pneumobacille de Friedländer ayant évolué en deux phases :

— une première phase septicémique pure jugulée par l'administration de 4 millions d'unités de pénicilline et de 114 gr. de sulfamides ;

— une phase de rechute, après cinq jours d'apyrexie, marquée

par une réascension thermique à 41°, et une double localisation (vésiculaire et cutanéo-muqueuse) sans retour de l'hémoculture à la positivité.

Pour obtenir la guérison définitive, nous avons dû employer au total 11 millions d'unités de pénicilline et près de 150 gr. de sulfamides.

Ces deux observations nous montrent quelle action curative admirable peut avoir l'association de la pénicilline et des sulfamides. Prises isolément, ces deux médications se montrent inactives vis-à-vis du pneumobacille de Friedländer, mais associées elles ont pu, contre toute attente, triompher de deux affections pneumobacillaires très graves.

Dans le cas de la méningite purulente aiguë de forme comateuse, la thérapeutique mixte employée à doses massives et massives d'emblée (46 gr. de sulfamides et près de 2,5 millions d'unités Oxford de pénicilline) et administrées par les voies intramusculaire et intrarachidienne a amené la stérilisation du liquide céphalo-rachidien en 24 heures, le retour à la conscience au 5e jour et la guérison complète en moins d'une semaine.

Dans le cas de la septicémie grave, le traitement mixte utilisé à doses également massives et massives d'emblée (146 gr. de sulfamides et près de 11 millions d'un O. de pénicilline) administrées par les voies intramusculaire et buccale n'a amené la guérison complète qu'au bout de 6 semaines, une rechute avec double localisation ayant eu lieu 5 jours après la cessation d'un traitement de 17 jours.

Dans la première phase du traitement, l'hémoculture est devenue négative le 5e jour, la température est redescendue à 37° le 13e jour et comme l'affection semblait jugulée le traitement fut arrêté le 17e jour.

Dans la deuxième phase du traitement, la température est revenue à la normale le 3e jour, la localisation hépatique a rétrocédé le 5e jour, la localisation génitale le 17e jour et la guérison a été définitive quelques jours après.

Aucune autre thérapeutique utilisée auparavant contre les infections pneumobacillaires, n'avait abouti à un aussi brillant succès.

Avant d'aborder en détail le problème de la thérapeutique des infections pneumobacillaires, qui fait l'objet de notre travail nous voudrions attirer l'attention, d'abord sur quelques points particuliers relatifs à nos deux cas qui, étant donné leur caractère exceptionnel, méritent d'être signalés, et ensuite sur la gravité des infections pneumobacillaires en général et sur celle des méningites pneumobacillaires en particulier.

## REMARQUES CLINIQUES SUR NOS CAS

### 1. — Les manifestations cutanéo-muqueuses.

Nous avons observé dans nos deux cas des manifestations cutanéo-muqueuses qui ne semblent pas avoir été signalées auparavant. Ces lésions se présentèrent sous 3 formes différentes.

Chez la malade atteinte de méningite des ulcérations recouvertes de croûtelles noirâtres, siégeant sur les lèvres, au pourtour de celles-ci et sur la muqueuse gingivale ont fait leur apparition le 3e jour du coma. Les ulcérations gingivales se sont étendues rapidement. Soignées par des applications locales à la pénicilline, les croûtelles gingivales ont fini par tomber le 3e jour après leur apparition et celles des lèvres 2 jours après.

L'examen bactériologique de ces ulcérations ne fut malheureusement pas pratiqué et nous ne savons pas si ces lésions étaient dues au pneumobacille du Friedländer ou à d'autres germes. Mais quelles que soient leur nature et leur pathogénie, leur présence au cours des méningites pneumobacillaires ne semble pas avoir été signalée.

On aurait pu les confondre avec les ulcérations herpétiques qu'on voit assez souvent au cours de ces méningites. Mais dans l'herpès les caractères des lésions sont différents. Elles débutent par des taches congestives œdémateuses qui siègent sur les lèvres et sur la surface externe de la bouche et sur lesquelles ne tardent pas à

s'élever des vésicules à contenu clair souvent confluentes. Celles-ci se rompent rapidement et donnent lieu à des ulcérations arrondies ou polycycliques qui se recouvrent bientôt de croûtes jaunâtres. Peu adhérentes les croûtes se détachent facilement au moindre contact et mettent à nu une lésion ulcéreuse qui saigne facilement. Elles finissent par adhérer et tombent au bout d'une dizaine de jours en laissant des macules rouges temporaires qui ne laissent pas de cicatrices.

Les ulcérations de notre malade, par contre, n'ont pas été précédées ni de taches congestives ni de vésicules, elles étaient recouvertes de croûtelles noirâtres et siégeaient non seulement sur les lèvres et au pourtour de la bouche mais aussi sur la muqueuse gingivale, ne saignaient pas et elles n'ont duré que 4 jours en tout.

Les deux autres variétés de lésions cutanéo-muqueuses, l'une buccale et l'autre génitale, se sont manifestées chez le malade atteint de septicémie.

Vers le 10e jour de la maladie, des ulcérations à fond blanchâtre et à bords irréguliers sont apparues sur la portion muqueuse des lèvres. Le prélèvement ne montra que des germes banaux. Disparues lors de la première rémission, elles sont réapparues avec la rechute. Le résultat du nouvel examen bactériologique n'était pas plus précis que celui fait la première fois.

Quant à l'ulcération génitale localisée sur le gland et apparue lors de la rechute de la septicémie, elle était la seule parmi les manifestations cutanéo-muqueuses qui contînt des pneumobacilles de Friedländer à l'examen bactériologique. Cette ulcération lenticulaire purulente qui a par la suite donné lieu à une paraphimosis ne s'est cicatrisée malgré les soins locaux à la pénicilline qu'au bout d'une quinzaine de jours.

En somme, nos deux malades ont présenté au cours de leurs affections pneumobacillaires trois variétés de lésions cutanéo-muqueuses dont une seule localisée sur

les organes génitaux contenait des pneumobacilles. Non décrites jusqu'ici elles nous semblaient dignes d'être rapportées.

## 2. — La Méningite

*a) Son origine obstétricale.*

Un autre fait digne d'attention est celui qui se rapporte à l'éclosion de la méningite pneumobacillaire dans les suites d'un avortement provoqué.

C'est un cas tout à fait exceptionnel et qui paraît n'avoir jamais été signalé.

Parmi les cas de méningites déjà rapportés les unes ont succédé soit à une angine, soit à une otite, soit à une bronchite ou congestion pulmonaire, soit à un traumatisme crânien; d'autres ont succédé à une septicémie ou ont évolué parallèlement avec elle ou simultanément avec une autre localisation pneumobacillaire. Mais on n'a jamais observé des cas de méningites pneumobacillaires survenues après un accouchement ou un avortement.

On connaît certes quelques observations de septicémies à Friedländer consécutives à un accouchement ou à un avortement. Hepp cite un cas de septicémie et de gangrène utérine dues au pneumobacille à la suite d'un avortement criminel. Ribadeau-Dumas et Charbrun en rapportent un autre cas concernant une infection puerpérale dû au pneumobacille et au staphylocoque, mais ils ne s'expliquent pas son origine et de ce fait ne tirent de leur cas aucune conclusion précise.

Fleury n'admet qu'avec certaines réserves l'origine obstétricale des septicémies et émet même des doutes quant à leur pureté. « Les septicémies obstétricales à pneumobacilles sont rares — dit-il — et la littérature médicale n'en rapporte que peu de cas; succédant soit

à un accouchement soit à un avortement, il semble que des réserves sérieuses doivent être faites sur la pureté de ces cas et surtout en ce qui concerne les pneumobacillémies post-abortum le germe serait associé à des anaérobies que les ensemencements ordinaires ne mettent pas en évidence ».

Etant donné la rareté de ces cas et les doutes quant à leur pureté, il est certes malaisé de se prononcer sur l'authenticité de cette étiologie.

Mais dans notre cas de méningite survenue 4 jours après un avortement provoqué, il semble difficile de ne pas admettre son origine obstétricale.

Il est vrai que nous ne savons pas si le pneumobacille se trouvait déjà dans les organes génitaux avant l'avortement à l'état de saprophyte inoffensif, ou s'il y put introduit lors de l'intervention abortive. Dans l'un ou l'autre cas, ayant acquis de la virulence à la faveur du traumatisme il aurait créé un foyer d'infection locale, point de départ de l'infection méningée. Il est vrai aussi, que du point de vue bactériologique, nous ne pouvons pas affirmer ces hypothèses faute d'examen bactériologique des pertes fétides que la malade présentait à son entrée.

Mais d'un autre côté, il est non moins vrai que, du point de vue clinique, tout porte à croire que l'origine de cette méningite ne pouvait être qu'obstétricale.

En effet, dans les antécédents immédiats de la malade avant l'éclosion de la méningite on ne relève ni otite, ni angine, ni troubles digestifs, ni troubles génito-urinaires évidents, ni aucune autre affection pouvant servir de porte d'entrée éventuelle à une infection méningée grave. La malade jouissait d'une bonne santé et supportait bien sa grossesse. Le seul accident qui ait de peu précédé la méningite fut l'avortement. Il serait donc logique de rendre celui-ci responsable de celle-là

et de situer dans les organes génitaux le foyer d'infection locale.

Au fond, il importe peu de connaître exactement le point de départ du germe. D'où qu'il vînt, que ce soit du dehors ou de n'importe quelle cavité naturelle de l'organisme, le pneumobacille a, sans doute, à la faveur d'un traumatisme obstétrical septique, emprunté les voies génitales et traversant la circulation générale est allé rapidement se loger dans les méninges donnant lieu, par suite, à une méningite aiguë.

Il découle de tout ce que nous venons d'exposer que dans notre cas c'est l'avortement provoqué qui fut la cause immédiate évidente de la méningite pneumobacillaire et que jusqu'ici il n'existait pas, dans la littérature médicale, d'autre exemple de cette origine obstétricale.

*b) Sa gravité.*

La gravité des infections pneumobacillaires a toujours préoccupé les médecins. Tous insistent sur leur pronostic fâcheux quelles que soient leurs formes cliniques.

Nous savons en effet que le pneumobacille de Friedländer, saprophyte habituel du rhino-pharynx, de l'intestin et des téguments peut, sous des influences encore mal définies, devenir hautement pathogène et déterminer des infections variées très disparates dont les septicémies — que ce soient les septicémies pures ou les septicémies à localisations viscérales prédominantes ou bien les septico-pyohémies à localisations multiples — constituent les manifestations cliniques lee plus graves.

Le pronostic de ces 3 formes est en général considéré comme sévère.

Les septicémies pures évoluent le plus souvent vers la mort. ARLOING, DUFOURT et LANGERON vont jusqu'à

dire que leur pronostic est fatal dans 80 % des cas. Roux estime que la proportion des cas mortels n'excède pas en moyenne 40 %. Fleury rapporte 11 cas mortels sur 19, ce qui donne un taux de 58 % de mortalité.

Les cas de guérison s'observent le plus souvent dans les formes typhiques traînantes.

Le pronostic des septico-pyohémies à localisations viscérales multiples est encore plus sévère que celui des septicémies pures. La mort est l'aboutissant presque constant de ces formes; dans les formes subaiguës prolongées elle survient généralement au bout de plusieurs semaines.

Quant aux septicémies pneumobacillaires à localisations viscérales prédominantes, leur pronostic varie selon les localisations et les formes.

Dans ces dernières formes septicémiques, ce sont surtout les méningites aiguës qui détiennent le record de mortalité.

Il n'est besoin que de parcourir la littérature médicale pour se faire une idée de l'extrême gravité de la méningite pneumobacillaire. Presque toutes les observations cliniques de ces cas sont suivies de rapports d'autopsie.

Les formes aiguës de l'adulte payent le plus lourd tribut à la mort qui survient généralement dans un assez bref délai variant de quelques heures à quelques jours au plus. La récente statistique établie par Ed. Benhamou, F. Destaing, H. Léonardon et R. Vargues évalue à 95 % le taux de leur mortalité. On trouve certes quelques cas (quatre) de guérison signalés par Perrier, Lacoste et Boidin, Frenel et Karl Rotschild, mais ils sont à l'heure actuelle fortement controversés. Le seul qui parmi ces 4 cas soit digne d'être retenu est celui signalé par Karl Rotschild, qui, tant du point de vue clinique que du point de vue bactériologique, revêtait les caractères de la méningite pneumobacillaire aiguë.

Chez l'enfant la mortalité des méningites pneumobacillaires atteint aussi un taux très élevé. Mlle MIPPI en donne le chiffre de 91 % (2 cas sur 22).

Seules ont quelques chances de guérir les méningites subaiguës de l'adulte et celle des nourrissons.

*c) Sa rareté.*

Il est intéressant de rappeler en passant que les méningites pneumobacillaires se signalent non seulement par leur extrême gravité mais encore par leur extrême rareté.

MALORY et WRIGHT dans leur statistique évaluent leur taux à 1 % de l'ensemble des méningites aiguës.

ARLOING, DUFOURT et LANGERON en compte 7 sur 100 cas des septicémies à Friedländer y compris les méningites pneumobacillaires infantiles.

DENIS en cite 21 cas, SAUVEUR 5 et MOREL une dizaine environ. Mlle MIPPI, dans sa thèse de 1938, dit en avoir trouvé en tout 35 cas chez l'adulte et 22 cas chez l'enfant dans toute la littérature médicale.

BENHAMOU en signale 38 cas chez l'adulte.

Selon la plus récente statistique, on trouve dans toute la littérature médicale en tout et pour tout une quarantaine de cas chez l'adulte et 22 cas chez l'enfant d'après la statistique de Mlle MIPPI datant de 1938.

En résumé, il résulte de toutes ces considérations que le pronostic des septicémies pneumobacillaires est généralement sévère et celui des méningites en particulier et que ces dernières sont aussi d'une extrême rareté.

Envisagés de ce point de vue, nos deux cas graves d'emblée n'avaient en effet que peu de chances de guérison.

# LA THERAPEUTIQUE

Pour combattre les infections pneumobacillaires bien des traitements ont été mis en œuvre, mais, dans la plupart des cas, ils s'avéraient décevants. Ils ont d'ailleurs varié selon les époques et la mode du jour :

En premier lieu, on utilisait le traitement symptomatique et le traitement général classique des grandes infections complété au besoin par les traitements spéciaux des localisations ; ensuite la thérapeutique de choc par des métaux colloïdaux (électrargol, eau peptonée à 10 %, lait, sang, pus aseptisé) ; l'abcès de fixation ; la chimiothérapie (tryplaflavine, gonacrine à 1 %, sulfate de cuivre, salicylate de Na, uroformine, septicémine) ; le traitement spécifique par vaccins ou autovaccins ; sérothérapie ; et en dernier lieu les sulfamides, la pénicilline et l'association des sulfamides et la pénicilline — dernière méthode thérapeutique inaugurée et appliquée avec succès par le Professeur agrégé GILBERT-DREYFUS contre les infections pneumobacillaires.

Nous passerons sur les anciennes méthodes de traitement qui ont déjà fait l'objet de bien des publications. Chacune d'elles, en son temps, a fait naître bien des espérances, mais la grande proportion de leurs échecs dissipa au fur et à mesure les illusions.

Nous nous arrêterons un peu plus longuement sur les 3 dernières thérapeutiques et en même temps nous donnerons un aperçu rapide sur leurs modes d'action respectifs.

### 1. — Les sulfamides

Les sulfamides qui, lors de leur avènement furent considérés comme une panacée contre les maladies infectieuses, n'ont pas modifié beaucoup plus que les autres médications le pronostic des infections pneumobacillaires.

En effet, le pneumobacille de Friedländer se montre tant *in vitro* qu'*in vivo* chez l'animal relativement résistant à l'action des sulfamides.

Cette résistance varie d'ailleurs avec les corps sulfamidés employés. Certains d'eux tels que la sulfanilamide, la sulfapyridine et les sulfathiazols se montrent pratiquement inactifs dans les infections pneumobacillaires expérimentales de la souris et ne donnent respectivement que 2 %, 6 % et 2 % de survie, tandis que d'autres, tels que la sulfodiazine et la sulfapyrazine — nouveaux corps sulfamidés découvertes depuis 1940 — se montrent (d'après Feinstone et ses collaborateurs, Sesler et Schmidt) plus efficaces contre le pneumobacille tant *in vitro* qu'*in vivo* chez la souris en donnant 73 % de survie environ.

Cliniquement, les résultats obtenus par différents auteurs avec les trois premiers corps sulfamidés sont inconstants et très inégaux. Le nombre des échecs dépasse de beaucoup celui des succès. Ainsi Harvier et Pinault ont-ils enregistré un échec dans un cas, Brown — deux échecs dans deux cas, Rouffart-Morin — un échec dans un cas, Derot et Dutrey — un résultat heureux dans un cas. Bonnet dans un cas de septicémie constate que « l'action des sulfamides a été certaine mais passagère et que la répétition du traitement sulfamidé s'est montrée chaque fois moins efficace ». Rouffart-Morin, après avoir essuyé un échec dans un cas de septicémie très grave s'en montre déçu et conclut que « de plus en plus l'expérience nous montre combien il ne faut pas s'illusionner sur la valeur thérapeutique des

antiseptiques chimiques sulfamidés au cours de l'évolution des infections graves sans suppuration » et il ajoute que « ce traitement n'est possible que dans les formes subaiguës, car dans les septicémies suraiguës à PBF nous restons malgré tout bien désarmés. En tous cas — dit-il — je pense qu'en des circonstances analogues, dès le début, il faut instituer un antiseptique chimique, une cyclotropine ou prontosil, et faire faire l'autovaccin ».

Quant à la sulfadiazine, si expérimentalement elle s'est montrée relativement efficace contre les infections à pneumobacille, elle n'a pas, par contre, donné en clinique les résultats qu'on en pouvait attendre. FINNLAND, PETERSON et STRAUSS ont enregistré avec elle deux guérisons dans deux cas de pneumonie à Friedländer, dont une présentait une hémoculture positive, mais ils ont aussi noté un échec dans un autre cas compliqué d'abcès multiples du foie.

Pour ce qui est de la sulfapyrazine, aucune observation n'a encore permis d'en évaluer l'action en thérapeutique humaine.

En ce qui concerne les méningites pneumobacillaires, nous n'en connaissons qu'un seul cas de BENHAMOU et coll. dans lequel l'emploi des sulfamides n'a pu arrêter l'évolution fatale.

Ainsi voyons-nous que les anciens corps sulfamidés, tels que le 693 M. B., le 1.162 F. et les sulfathiazols, pratiquement inactifs dans les infections pneumobacillaires expérimentales, ne se sont pas montrés, en clinique, plus efficaces contre les septicémies à Friedländer et surtout dans leurs formes graves.

Quant à l'efficacité, en thérapeutique humaine, des récents produits sulfamidés, la sulfadiazine et la sulfapyrazine expérimentalement plus actifs vis-à-vis du pneumobacille, le nombre très limité des observations cliniques ne permet pas encore d'en évaluer l'étendue.

Ces faits nous montrent une fois de plus combien les effets antimicrobiens des corps sulfamidés dépendent de la constitution chimique de ces derniers et de la nature du germe en cause. Doués d'une action antibactérienne polyvalente, les sulfamides possèdent des propriétés individuelles qui permettent d'opposer à chaque infection la préparation la mieux adaptée. Ceci explique aussi pourquoi des germes qui passent pour être résistants à l'action de certains corps sulfamidés se montrent tant expérimentalement que cliniquement non-résistants à celle de certains autres.

Rappelons brièvement que malgré leur pouvoir antibactérien polyvalent les sulfamides ont certaines propriétés désavantageuses qui limitent leur puissance et leur rayon d'action : ils n'agissent pas en présence de substances organiques telles que le pus, le sang, le sérum, les autolysats tissulaires et les peptones; ils se montrent toxiques à de fortes concentrations pour les leucocytes; leur action est conditionnée par le nombre de germes à inhiber et leur virulence; ils sont souvent toxiques pour l'organisme et donnent lieu à des incidents et à des accidents quelquefois assez sérieux.

*Le mode d'action des sulfamides*

L'action des sulfamides a donné lieu à de nombreuses théories. En réalité on peut les ramener à deux principales, toutes les autres n'étant que des variétés de celles-ci.

Ces deux théories principales sont la théorie bactéricide et la théorie bactériostatique.

Selon la première les sulfamides exercent une action bactéricide directe sur les microbes à l'instar des antiseptiques : ils les tuent en paralysant totalement et définitivement leurs processus vitaux. Essentiellement chimique, cette action n'est pas produite directement par les sulfamides mêmes mais par des substances dérivées d'eux par oxydation.

Pour MAYER cette substance est l'hydroxylamine. Etant instable elle n'agirait *in situ* qu'au moment même de sa production.

Pour SCHAFFER, ce sont d'autres produits d'oxydation. En s'accumulant dans l'organisme proportionnellement aux $O^2$ et $H^2O^2$ produits, ils agiraient comme des toxiques d'une façon continue sur les microbes.

Selon la théorie bactériostatique les sulfamides ne tuent pas les germes et n'abolissent pas totalement leurs processus métaboliques. Ils ralentissent leur activité, inhibent leur développement et leur multiplication. Si ce ralentissement et cette inhibition se prolongent, les cellules bactériennes affaiblies à cause de leur métabolisme déficient, et incapables de se reproduire, finissent par perdre leur résistance vis-à-vis des facteurs de défense de l'organisme et succombent définitivement.

Telle est *grosso modo* la théorie bactériostatique admise par beaucoup d'auteurs. Si l'accord est unanime sur le principe même de cette théorie, il ne l'est plus lorsqu'il s'agit de savoir si ce sont les sulfamides qui jouent le premier rôle dans ce phénomène de bactériostase ou l'organisme lui-même ou si ce sont ces deux facteurs à la fois qui interviennent.

Les auteurs (FOURNEAU, Y. et Mme TRÉFOUEL, NITTI, BOVET, etc...) qui font jouer aux sulfamides le rôle prééminent dans les phénomènes de la bactériostase estiment que les sulfamides sont les agents principaux et directs de l'activité antimicrobienne, les principaux responsables de la mort des germes, et que l'intervention de l'organisme dans le mécanisme de la bactériostase peut être considérée comme négligeable, car on ne constate aucune production d'anticorps ni aucune activation aussi bien de la phagocytose normale que du système réticulo-endothélial.

Les partisans de la théorie (LEVADITI, VAISMAN) qui attribue à l'organisme la tâche la plus importante dans

la bactériostase considèrent que c'est lui qui en tient tous les fils. C'est lui qui intervient dans la transformation des sulfamides en un principe protéo-sulfuré X et c'est lui qui, par l'intermédiaire de ce principe, inhibe le pouvoir capsulogène et prolifératif des germes : le milieu nutritif modifié par le produit néoformé devient impropre à leur capsulogenèse et à leur multiplication. C'est aussi lui qui intervient dans la neutralisation des endotoxines et qui stimule la phagocytose.

D'autres auteurs enfin (Buttle, Colebrook, O'Meara) sont d'avis qu'aussi bien les sulfamides que l'organisme interviennent dans la bactériostase et que les effets directs des uns et les effets indirects de l'autre s'associent et se complètent.

Les partisans de la théorie bactériostatique ont cherché à résoudre non seulement le problème du mode d'action des sulfamides mais encore celui du mécanisme intime de la bactériostase.

Ils cherchaient, d'une part, à préciser si l'action des sulfamides s'exerce sur la phase de multiplication des germes ou sur celle de leur croissance et, d'autre part, à connaître la nature même des troubles métaboliques vitaux des bactéries, auxquels les sulfamides donnent lieu.

Long et Bliss, Wolf se sont attachés à l'étude du premier de ces problèmes tandis que Lockwood, Mac Intosh, Whitby, Levaditi et Vaisman, Mellon, Fildes, Woods et d'autres ont cherché à résoudre le second.

Long et Bliss croient que l'action des sulfamides s'exerce uniquement sur la phase de multiplication des germes et que ceux-ci moins nombreux à la suite de cette action inhibitrice ne seraient plus en état de produire de leucocidine et d'autres toxines en quantité suffisante pour gêner la phagocytose.

Wolf pense que l'action des sulfamides s'exerce également au moment de la multiplication et qu'elle se fait

par détérioration du mécanisme de reproduction, mais qu'elle ne se manifeste que sur certains germes, sur ceux notamment qui se reproduisent assez vite.

Lockwood, Mac Intosh et Whitby sont d'avis que les sulfamides empêchent les germes d'utiliser l'azote et de ce fait inhibent leur croissance et diminuent leur résistance vis-à-vis des phagocytes et des défenses de l'organisme.

Levaditi et Vaisman pensent que les sulfamides se transformant en un principe protéo-sulfure X gênent les germes à assimiler les substances nutritives que l'organisme met à leur disposition et par là même entravent leur croissance et leur faculté de s'encapsuler et inhibent leur reproduction.

Pour Mellon, les sulfamides gênent la croissance des bactéries par leur action anticatalytique. Ils empêcheraient la destruction de $H^2O^2$ nuisible aux germes, qui se forme au cours de cette croissance.

La conception la plus récente et à laquelle un grand nombre d'auteurs se rallie (Fildes, Woods, Bustinza-Lachiondo, etc...) est celle qui fait intervenir dans le mécanisme de la bactériostase l'antagonisme qui existe entre les sulfamides et les différents groupes des enzymes dont les bactéries ont besoin pour maintenir leur activité vitale.

Pour qu'un germe se développe et se reproduise il faut qu'il ait à sa disposition une enzyme ou des groupes d'enzymes indispensables à la synthèse de la matière vivante. Cette enzyme résulte de la combinaison d'une proenzyme élaborée par le microbe et d'une coenzyme constituée par une de nombreuses vitamines (B1, B2, B6, C, K, l'acide para-aminobenzoïque, l'acide pantothénique, etc...), substances qui stimulent la croissance bactérienne, mises à la disposition des microorganismes par l'organisme ou synthétisées par ceux-ci à partir des constituants de leur nourriture. Certaines

vitamines comme l'acide para-aminobenzoïque, l'acide pantothénique et l'acide nicotinique passent pour être des métabolites essentiels de nombreux germes. Les interréactions de ces enzymes dont dépendent la croissance et la prolifération des microbes sont si parfaitement enchaînées que le simple bloquage ou la rupture d'un seul chaînon de cette chaîne complexe des réactions enzymatiques entraîne le ralentissement de l'activité vitale des microbes ou — si le bloquage est définitif —, l'écroulement de tous les systèmes fermentatifs et avec lui la mort des microbes.

Or le sulfamide serait en état, par son groupement $NH^2$, de se substituer à l'une de ces vitamines et de s'unir à la proenzyme formant avec elle un faux métabolite incapable de satisfaire les besoins vitaux du microbe. Ainsi les sulfamides en empêchant les microbes d'utiliser les vitamines, leurs métabolites essentiels, inhiberaient-ils leur croissance et leur pullulation, les mettant par là même à la merci des phagocytes.

L'action bactériostatique des sulfamides consiste donc dans leur intervention dans la chaîne des réactions enzymatiques étroitement liées à la croissance et à la prolifération bactériennes.

La découverte de nouveaux corps sulfamidés capables d'inhiber certains facteurs de croissance et de prolifération bactériennes ne peut qu'accroître le nombre de succès de cette chimiothérapie rationnelle et triompher de la sulfamido-résistance de certains germes. Car la sulfamidothérapie n'enregistre pas que des succès, elle connaît aussi des échecs. Des échecs dûs soit à une sulfamido-résistance acquise par les germes, soit à une sulfamido-résistance qui leur est naturelle.

En dehors des causes relevant soit d'un trouble du métabolisme des sulfamides, soit de leur concentration insuffisante au niveau des lésions, soit du caractère de la maladie elle-même, soit enfin d'une réaction insuffi-

sant de l'organisme, les échecs de la sulfamidothérapie relèvent souvent d'une thérapeutique insuffisante ou trop tardivement appliquée ou inutilement prolongée provoquant une accoutumance et une résistance du germe à l'égard des sulfamides.

Ils peuvent également être déterminés par des substances douées de propriétés antisulfamides, substances susceptibles d'être élaborées dans l'organisme ou dans les germes eux-mêmes et capables d'atténuer ou d'inhiber l'action bactériostatique des sulfamides. C'est l'existence de ces substances antagonistes qui expliquerait la sulfamido-résistance naturelle de certains germes. Une de ces substances serait, selon FILDES et WOODS, l'acide para-aminobenzoïque. Selon LOCKWOOD ce seraient les peptones.

Cette dernière théorie bactériostatique bien qu'elle ne nous explique pas entièrement le mécanisme intime des réactions enzymatiques, nous permet du moins de comprendre le rôle qu'y jouent les sulfamides au cours des phénomènes bactériostatiques.

### 2. — LA PÉNICILLINE

Comme le pronostic des affections pneumobacillaires ne s'est guère amélioré avec la sulfamidothérapie en raison de la sulfamido-résistance du bacille de Friedländer, il était tout naturel qu'on fît bon accueil au nouvel agent antimicrobien qu'est la pénicilline.

Malheureusement, celle-ci s'est montrée également inactive vis-à-vis du pneumobacille. Sur les listes établies par les premiers expérimentateurs le pneumobacille figure dans la rubrique des germes généralement insensibles à l'action de la pénicilline. Ce n'est que dans une concentration supérieure au 1 : 1.000 qu'il se montre sensible à l'action de la pénicilline. Pratiquement, il est donc considéré comme insensible. De ce fait le

traitement des infections pneumobacillaires par la pénicilline était jugé inopérant.

Pour des raisons que nous allons exposer brièvement, aucun essai ne fut tenté, au début de l'ère de la pénicillinothérapie, tant chez l'animal que chez l'homme, pour vérifier si introduite, à de fortes concentrations, dans un organisme malade infecté par des germes relativement résistants *in vitro* à l'action de la pénicilline et dans lequel les leucocytes et tant d'autres mécanismes plus ou moins ignorés de défense et inexistants dans des milieux artificiels de culture déploient sans cesse une activité antimicrobienne — la pénicilline n'arrivait pas à triompher de ces germes pathogènes.

En effet, les circonstances qui accompagnaient la mise en pratique de la pénicillinothérapie, lors de son avènement, n'étaient guère favorables à cette sorte d'expériences, car il ne faut pas oublier qu'en raison de l'extrême difficulté de la fabrication de la pénicilline, les premiers expérimentateurs ne disposaient, dans les premières années de la guerre, que de trop petites quantités de cette précieuse substance thérapeutique pour se permettre de la gaspiller en essais aléatoires dans des affections dont les germes se sont montrés *in vitro* résistants à son action, et qu'on la réservait surtout pour les besoins des armées alliées en guerre.

Conformément à cette politique d'économie bon nombre de médecins ont été d'avis qu'il ne fallait employer la pénicilline qu'après identification et différenciation du germe pathogène en cause. H. Abaza rappelle « qu'il y a un premier fait qu'il ne faut cesser de mettre en évidence : la pénicilline ne peut agir que contre des microorganismes qui sont sensibles à son action inhibitrice. Il faudra donc dans chaque cas s'assurer préalablement, non seulement que le germe infectieux appartient à un genre pénicillo-sensible; mais que la souche isolée chez le malade à traiter est inhibée par la péni-

cilline ». BUSTINZA-LACHIONDO considère « qu'employer la pénicilline dans des cas d'affections causées par des germes qui lui sont insensibles et antiscientifique et conduit d'emblée à l'échec ». MONNIER va même jusqu'à dire « qu'il sera complètement inutile de s'adresser à la pénicilline dans le cas d'une affection causée par des microbes résistants, ce sera même nuisible, si cet essai doit retarder une thérapeutique efficiente ».

Alors même que l'industrie américaine eût mis à leur disposition d'assez grandes quantités de pénicilline, les médecins n'en ont pas moins continué à tenir compte de la politique d'économie pénicillée et se préoccupaient bien plus de traiter par la pénicilline les cas des affections sensibles à son action que les cas des affections insensibles. Cependant, il est intéressant de noter que depuis que l'approvisionnement en pénicilline s'est amélioré, certains médecins ont essayé d'appliquer la pénicillothérapie à des cas qui n'en relevaient pas. Mais ces essais furent plutôt timides et faits avec des doses relativement peu élevées.

Cet état de choses a changé depuis la fin de la guerre. Les armées n'ont plus besoin de tant de pénicilline. De nombreux expérimentateurs et médecins, dans divers pays, en ont actuellement à leur portée des quantités de plus en plus grandes qui leur permettent d'étendre le champ de leurs recherches expérimentales et cliniques. On tient actuellement moins compte de la classification en germes sensibles et insensibles, qui fut établie dans les premières années de la guerre et l'on traite avec de la pénicilline, seule ou associée à d'autres thérapeutiques, et à doses très élevées et prolongées, beaucoup d'affections avérées comme pénicillo-résistantes, et les nombreux succès qu'on a déjà enregistrés militent en faveur de ces nouvelles et audacieuses méthodes thérapeutiques qui auraient été considérées, au début de la guerre, comme inutiles et mal fondées.

*Le mode d'action de la pénicilline*

Les recherches effectuées sur les propriétés biologiques de la pénicilline ont montré que celle-ci est, à bien des points de vue, supérieure aux sulfamides :

1°) Elle n'a aucune action fâcheuse ni sur les leucocytes, ni sur les hématies et ni sur les organes;

2°) Elle est pratiquement dénuée de toxicité et elle ne donne pas lieu à des incidents ou accidents sérieux;

3°) Elle agit même en présence des substances organiques telles que le pus, le sang, le sérum, les peptones et les autolysats tissulaires;

4°) Elle n'est pas influencée par le nombre de germes;

5°) Elle agit à de très grandes dilutions sur les germes.

Sur tous ces points tous les auteurs sont d'accord. Mais ils ne s'accordent plus lorsqu'il s'agit de préciser le mode d'action de la pénicilline et le mécanisme de celle-ci.

On a émis plusieurs hypothèses pour les expliquer. Parmi celles-ci trois surtout méritent d'être rappelées.

L'une d'elles, à laquelle les premières constatations de FLEMING ont donné naissance, est celle qui assignait à la pénicilline une fonction bactéricide directe, mais elle semble être tout à fait abandonnée aujourd'hui.

Selon une autre, la pénicilline aurait une action uniquement bactériostatique sur les germes. Elle inhiberait la croissance et la prolifération des germes qui à cause de leur métabolisme précaire deviennent une proie facile pour les leucocytes et les autres moyens de défense de l'organisme. Cette bactériostase est confirmée par le fait — observé par GARDNER — que sous l'influence de la pénicilline les microbes subissent des modifications morphologiques anormales, les bacilles

s'allongeant en forme de filaments monstrueux et les cocci s'élargissant jusqu'au triple de leur volume normal, et ils se divisent incomplètement; en un mot, ils dégénèrent et perdent leur pouvoir de prolifération. Evidemment, on ne sait pas si ces modifications sont ou non en relation avec des variations de la virulence de ces microbes. On ne sait pas non plus sur quel point de la chaîne si complexe des réactions enzymatiques la pénicilline intervient pour inhiber la croissance et la prolifération bactériennes, si elle intervient sur un seul des facteurs de croissance bactérienne ou sur plusieurs d'entre eux à la fois. Mais quel que soit le mécanisme de l'inhibition du processus métabolique des microbes, il n'est certainement pas celui selon lequel agissent les sulfamides. UNGAR a, en effet, démontré que l'acide para-aminobenzoïque qui inhibe l'action des sulfamides ne paralyse pas celle de la pénicilline mais qu'il peut, tout au contraire, renforcer son action sur certains germes. La pénicilline n'entraverait donc pas la fonction de l'acide para-aminobenzoïque dans le métabolisme bactérien et n'empêcherait pas les bactéries de l'utiliser.

BUSTINZA-LACHIONDO se basant sur le fait — constaté par CABALITTO et Y. HAYS, BAILEY, HICKEY — que la cystéine inactive la pénicilline pense « qu'un des mécanismes d'action de la pénicilline consisterait à entraver la fonction normale du groupe sulfhydryle dans le métabolisme bactérien ».

Enfin, la troisième et la plus récente hypothèse, éclectique en quelque sorte, et qui compte un bon nombre d'adeptes, admet que la pénicilline a généralement une triple action, bactériostatique, bactéricide et bactériolytique, cette dernière ne se manifestant que chez des germes qui ont une tendance naturelle à l'autolyse, tels qu le streptocoque et le pneumocoque, par exemple. Elle admet que ces trois actions s'exercent suivant les concentrations et en trois temps : l'action bactériosta-

tique qui est aussi la plus importante intervient dans une première phase lorsque les doses de pénicilline sont faibles, tandis que les deux autres actions se manifestent dans une deuxième et troisième phases lorsque les doses employées sont plus fortes.

A l'appui de cette hypothèse, NITTI et ses collaborateurs apportent une preuve démonstrative qui mérite d'être rappelée ici. A l'aide du microbiophotomètre à enregistrement automatique de FAGUET et NITTI ils ont constaté qu'en présence de la pénicilline les germes sensibles (staphylocoque) se comportent de la façon suivante : au début de deux heures, leur croissance se ralentit progressivement et à la fin elle s'arrête, suivie d'une lyse quelquefois incomplète des corps microbiens, qui n'atteint que les germes qui sont en voie de division cellulaire sans qu'on puisse affirmer s'il s'agit d'une lyse directe ou d'une autolyse.

Les partisans de la dernière hypothèse sont tous unanimes au sujet de la triple action de la pénicilline à trois temps, mais ils ne le sont plus lorsqu'il s'agit de préciser la nature de l'action bactéricide et le moment où elle se produit, de savoir notamment si elle se traduit par une lyse microbienne ou par un autre processus, et si elle s'exerce ou non au moment de la phase de reproduction des microbes.

De son côté, le problème du mécanisme de la pénicillo-résistance n'a aussi donné lieu qu'à des hypothèses.

On admet — et les expériences l'ont prouvé — qu'il existe deux sortes de pénicillo-résistance, l'une naturelle et l'autre acquise.

La pénicillo-résistance naturelle se rencontre chez la plupart des germes gram négatifs et chez certaines souches appartenant à certaines espèces microbiennes généralement sensibles, telles que les staphylocoques, pneumocoques ou streptocoques (viridans et anaérobie). Elle semble due, selon ABRAHAM, CHAIN, HARPER, à une

enzyme, la pénicillinase, que ces germes secrètent et qui a la propriété de neutraliser ou de détruire la pénicilline.

D'autres auteurs lui contestent ce pouvoir inhibiteur et attribuent la pénicillo-résistance à d'autres substances secrétées ou non par les germes.

Ainsi BONDI et DIETZ constatent-ils que la plupart des germes gram négatifs qui produisent de la pénicillinase sont à l'exception du B. dysentérique non pathogènes, et que leur résistance n'est pas du tout en rapport avec leur aptitude à secréter la pénicillinase.

LEVADITI et HENRY étudiant la pénicillinase chez le pneumobacille de Friedländer constatent de leur côté qu'elle n'est pas secrétée en quantité appréciable pour qu'on la considère comme l'unique facteur de la pénicillo-résistance, et ils supposent que celle-ci est peut-être due à d'autres facteurs.

KIRBY a extrait de certaines souches de staphylocoques résistants une substance antagoniste de la pénicilline qui n'est pas de la pénicillinase.

SCHWARTZMAN trouve dans les milieux de culture des colibacilles qui possèdent une résistance naturelle des substances inhibitrices extérieures, telles que les hydrolysats de caséine, d'asparagine, d'acide glutamique.

HICKEY attribue à la cystéine un pouvoir inhibiteur de la pénicilline.

On a également constaté que le pH du milieu joue aussi un rôle dans la production de la pénicillinase et qu'au-dessous du pH 5,5 sa production s'arrête.

Toutes ces expériences et hypothèses prouvent que le mécanisme de la pénicillo-résistance naturelle n'est pas plus élucidé que celui de la pénicillo-sensibilité.

Quant à la pénicillo-résistance acquise, elle aussi fait encore l'objet d'études et de controverses.

Les expériences *in vitro* ont montré qu'en cultivant sur des concentrations croissantes de pénicilline certains germes sensibles, on peut créer des souches résistantes et que l'acquisition de la résistance s'accompagne chez eux, d'une part, de changements morphologiques et de sécrétion pigmentaire, et, d'autre part, de modifications biologiques se traduisant par une diminution de leur pouvoir pathogène. Pour certains auteurs (Mac Kee, Houck) cette perte de virulence partielle semble définitive et transmissible à la descendance, pour d'autres Bigger), par contre, elle n'est que transitoire.

Il est évident que les germes mis en contact avec de la pénicilline cherchent à se défendre, à résister à son action inhibitrice et à s'immuniser d'une façon ou d'une autre contre elle; mais il n'est pas moins évident que l'administration des doses insuffisantes ou croissantes ne peut que les aider à y arriver.

D'où l'importance d'administrer la pénicilline à doses élevées et suffisantes et le danger d'arrêter le traitement trop tôt.

Enfin, il résulte de toutes ces considérations que les controverses sur l'action antimicrobienne de la pénicilline et sur le mécanisme intime de cette action n'ont pas, comme on pourrait le croire à première vue, qu'un intérêt théorique. Elles ont au contraire, comme nous le voyons, une grande portée pratique. Les recherches et les controverses apporteront un jour, espérons-le, des éclaircissements sur ces questions épineuses mais importantes pour la pénicillinothérapie.

### 3. — L'association pénicilline-sulfamides

Nous avons vu à quel succès thérapeutique inespéré a abouti le traitement mixte pénicillo-sulfamidé dans deux affections graves à pneumobacille avéré comme sulfamido-résistant et pénicillo-résistant.

Ces deux cas dont nous avons rapporté les observations au début de notre travail, sont les premiers cas d'affections pneumobacillaires qui aient été traités et guéris par l'association pénicilline-sulfamides.

Le problème de cette thérapeutique mixte à déjà fait l'objet de plusieurs études expérimentales et cliniques.

Certains auteurs (UNGAR, BIGGER, KIRBY) ont constaté qu'associés les sulfamides et la pénicilline manifestaient une activité antibactérienne plus grande vis-à-vis de certains germes pathogènes (staphylocoques et streptocoques) que lorsqu'ils étaient employés séparément.

Les expériences *in vivo* chez l'animal faites par LARA, GUITARD, MARTIN et SUREAU, etc... confirmèrent ces faits et laissèrent espérer que cette association médicamenteuse pourrait aussi donner de bons résultats en thérapeutique humaine.

Les applications cliniques n'ont pas, en effet, démenti ces espérances et cette méthode thérapeutique s'est montrée, dans bien des cas, bien supérieure à celle qui n'utilisait qu'un seul de ces médicaments. Ces deux médicaments semblent se prêter assistance mutuelle et l'accroissement de leur activité antibactérienne associée semble pour KIRBY, HOBBY et DAWSON n'être que le résultat de l'addition de leurs deux activités respectives tandis que pour UNGAR, BIGGER il résulterait d'une synergie, l'action de l'une complétant celle de l'autre.

La plupart des auteurs admettent la synergie et pensent que c'est la pénicilline qui y joue le premier rôle et que c'est elle qui par sa puissante et immédiate action tant bactériostatique que bactéricide et bactériolytique fraie la voie aux sulfamides dont l'action est moins intense, plus tardive et uniquement bactériostatique. L'inhibition que la pénicilline exerce sur certains facteurs de croissance et de prolifération bactériennes faciliterait ou exalterait le pouvoir inhibiteur des sulfamides vis-à-vis de certains autres facteurs.

Du point de vue pratique l'association pénicilline-sulfamide se montre, de plus, avantageuse par le fait qu'elle permet de réduire les doses respectives de chacune de ces substances et d'éviter par là même les accidents toxiques dus aux fortes doses de sulfamides.

Cette méthode de thérapeutique fut adoptée par bien des auteurs pour diverses raisons. Certains parmi eux séduits par les heureux résultats obtenus expérimentalement au laboratoire l'ont, uniquement par curiosité et à titre d'expérimentation, essayée en clinique. D'autres, par contre, l'ont fait, poussés par la nécessité et pour des raisons d'ordre pratique. Embarrassés soit par les échecs subis avec les traitements sulfamidé ou pénicillé, employés tantôt isolément tantôt successivement, soit par les accidents toxiques sérieux dus à l'emploi de hautes doses de sulfamides soit enfin par la pénurie de la pénicilline et son haut prix de revient, ces derniers ont eu recours à la thérapeutique associée pour parer, dans une certaine mesure, à tous ces inconvénients à la fois.

Bien que ce traitement associé n'ait pas toujours donné des résultats favorables, le pourcentage des guérisons obtenues par cette méthode semble cependant dépasser celui obtenu par la pénicilline et les sulfamides, utilisés séparément.

Dans leur étude statistique sur les résultats de la pénicillinothérapie A. Chevallier, Ch. Vaille, P. Chassagne et Mlle M. Giraud notent 28 guérisons sur 52 cas de méningites infectieuses aiguës (soit 54 %), traités par la pénicilline seule et 75 guérisons sur 97 cas (soit 77 %) traités par l'association pénicilline-sulfamides et ils déclarent que « l'association de la sulfamidothérapie à la médication pénicillée augmente constamment l'efficacité de cette dernière ».

Simonnet, dans sa thèse, soutient que « le traitement mixte a permis, dans nombre de cas, de sauver des malades qui étaient ou devenaient résistants tant

à l'action de la pénicilline qu'à celle des sulfamides, pris séparément » et malgré quelques échecs qu'il a enregistrés il pense que « le traitement mixte permet de vaincre la plupart des cas de pénicillo-résistance et de sulfamido-résistance. Il nécessite des doses plus réduites de sulfamides et par conséquent diminue les accidents d'intolérance... Ce traitement mixte demande des doses beaucoup moins considérables de pénicilline que lorsque celle-ci est utilisée seule ».

MULLER, dans sa thèse, arrive à des conclusions similaires.

Indépendamment de ses avantages pratiques, ce traitement associé n'a été, en somme, appliqué qu'à des affections dont les germes pathogènes se sont avérés généralement sensibles soit à la pénicilline seule, soit aux sulfamides seuls, soit aux deux médications à la fois, mais qui sont devenues réfractaires tant à l'action des sulfamides qu'à celle de la pénicilline, employés séparément pour des causes multiples relevant de la nature de ces affections elles-mêmes et de leurs germes ou de l'insuffisance de réaction de l'organisme ou bien de la thérapeutique elle-même et de ses effets défectueux.

En tout cas, toutes ces affections qui ont été soumises à ce traitement mixte avaient tant du point de vue théorique que du point de vue pratique quelques chances pour guérir. La supériorité incontestable et incontestée de cette méthode thérapeutique justifie pleinement l'intérêt que lui portent les médecins.

Mais il n'en va pas de même lorsqu'il s'agit d'affections qui, par la nature même de leurs germes pathogènes, se sont révélées pénicillo-résistantes et sulfamido-résistantes.

Les essais tentés pour traiter ces affections par l'association pénicilline-sulfamides sont très rares. A peine

en trouve-t-on quelques observations dans la littérature médicale.

M. Feld, Y. Barré et B. Sureau citent un cas de méningite à entérocoques, guérie par l'association pénicilline-sulfamides. Nous ne rapporterons que le résumé de cette observation, tiré de l'ouvrage : La pénicilline et ses applications, de R. Martin, F. Nitti, B. Sureau et J. Berrod.

« Nous avons eu l'occasion de traiter et de guérir, avec M. Feld et Y. Barré, une méningite à entérocoques. Il s'agissait d'une affection évoluant lentement d'une façon presque torpide, et survenue à la suite d'une intervention pour arachnoïdite de la grande citerne consécutive à un traumatisme : malgré un traitement sulfamidé énergique (10 gr. de sulfamides par jour pendant 10 jours, injections intrarachidiennes quotidiennes de 20 cc. d'une solution à 0 gr. 85 %) nous ne constatons aucune amélioration. C'est alors que malgré la pénicillo-résistance classique de l'entérocoque, nous avons associé au traitement sulfamidé un traitement local pénicilliné (2.000 puis 1.000 unités par voie intrarachidienne par jour) qui amena la guérison en 8 jours, les sulfamides avaient été interrompus au cours du traitement à la suite d'une hématurie. Il nous a paru intéressant — concluent-ils — de noter ce cas d'un germe qui sulfamido-résistant d'une part, pénicillo-résistant de l'autre, a cédé à l'association des deux médicaments à doses faibles (le malade a reçu en tout 12.000 unités de pénicilline ».

Giroire, Boquien et Charbonnel-Montel citent aussi un cas de méningite à entérocoques, post-rachianesthésique sulfamido-résistante guérie par la pénicilline.

Dans ce cas, les auteurs ont employé la pénicilline à hautes doses (80.000 un. O. par voie intramusculaire et 20.000 un. O. par voie intrarachidienne par jour pendant 6 jours) aussitôt après le traitement sulfamidé qui

n'avait pas donné le moindre résultat. On ne peut pas dire que ce traitement ait été un traitement réellement associé. La pénicilline n'a pas été employée en même temps que les sulfamides, mais elle l'a été presque aussitôt après ceux-ci et son action heureuse ne se fit pas longtemps attendre. On peut supposer que l'action curative de la pénicilline qui à elle seule n'est pas capable, autant que les sulfamides, de triompher *in vitro* de l'entérocoque, a été *in vivo* en quelque sorte préparée par les sulfamides. La résistance de l'entérocoque fut vaincue par l'action synergique de ces deux médications.

La guérison de ces deux cas d'affections à entérocoque ajoutée à celle de nos deux cas d'affections à pneumobacille nous montre que des germes pathogènes, en l'occurrence le pneumobacille et l'entérocoque, l'un et l'autre *in vitro* résistants tant aux sulfamides qu'à la pénicilline, peuvent cependant être vaincus dans les milieux naturels de l'organisme humain par l'action synergique de ces deux médications associations.

L'association pénicilline-sulfamides efficace dans bon nombre de cas devenus sulfamido-résistants ou pénicillo-résistants peut également donner de beaux résultats thérapeutiques dans les affections classiquement insensibles à chacun de ces deux médicaments pris séparément.

Par quel mécanisme arrive-t-elle à enrayer ces affections et en l'occurrence les affections à pneumobacille et à l'entérocoque ?

En nous inspirant de quelques notions que nous avons précédemment exposées, nous voudrions avancer l'hypothèse suivante pour expliquer ce mécanisme :

La pénicilline ainsi que les sulfamides passent pour être généralement inactifs vis-à-vis de certains germes parmi lesquels figurent le pneumobacille de Friedländer et l'entérocoque. Or les expériences *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que ces deux médica-

ments ne sont pas absolument inactifs mais qu'ils sont capables de manifester une certaine activité bien que très faible à l'égard de ces deux germes.

La pénicilline, d'après les listes publiées par ABRAHAM, CHAIN, FLOREY et coll. en 1941, peut à une dilution inférieure à 1 : 1.000 produire une inhibition partielle ou complète du pneumobacille et n'en produit aucune à une dilution égale ou supérieure à 1 : 1.000. Elle est donc capable, à de très fortes concentrations, d'exercer un effet inhibiteur sur ce germe.

Elle inhibe, de même, à de fortes concentrations, la croissance de l'entérocoque qui est, selon FLEMING; BORNSTEIN, MAC KEE et RAKE, généralement insensible à son action. HELMHOLTZ et SUNG, étudiant 24 souches de l'entérocoque, le trouvent relativement sensible, mais 60 fois moins que le staphylocoque doré.

Les sulfamides, d'après les études expérimentales de FEINSTONE et coll.; SESLER et SCHMIDT, donnent dans les infections provoquées chez la souris à l'aide du pneumobacille de Friedländer certains pourcentages de survie : la sulfanilamide en donne 2 %, la sulfapyrazine — 6 %, le sulfathiazol — 2 %, la sulfadiazine et la sulfapyrazine 74 % environ.

Donc, si minime que soit l'activité antibactérienne des 3 premiers corps sulfamidés vis-à-vis du pneumobacille, elle n'en est pas moins réelle. Le nombre d'animaux survivants, si faible qu'il soit, montre que les sulfamides, généralement inactifs contre le pneumobacille, sont, dans une certaine mesure, néanmoins capables de les protéger contre les infections dus à celui-ci.

D'autre part, il est également établi que l'intensité de l'action bactéricide du sang est proportionnelle à sa concentration en pénicilline ou en sulfamides. Ces substances ajoutées au sang exaltent de façon extraordinaire le pouvoir bactéricide de ce dernier et cela d'au-

tant plus que les quantités respectives de ces substances sont plus grandes.

Nous savons enfin que la pénicilline dans son action bactériostatique qui est immédiate n'est pas gênée ni par le nombre de germes présents et leurs toxines et ni par les autolysats tisstlaires et que les sulfamides, par contre, le sont et qu'ils n'agissent en général qu'avec un certain retard, après un temps mort.

Or, il y a lieu de penser selon toutes ces données, qu'introduits simultanément et en grandes quantités dans le corps humain, dans les tissus et les humeurs naturelies dont ils augmentent le pouvoir bactéricide, et mis en contact avec les germes résistants vis-à-vis desquels ils ne peuvent au début déployer qu'une action bactériostatique très limitée, les sulfamides et la pénicilline (surtout cette dernière) entrent immédiatement en action, et une fois que leur action synergique est mise en marche, parviennent — si on les maintient en concentration optima dans le sang — à rompre sur plusieurs point la chaîne des réactions enzymatiques liées à la croissance et à la prolifération bactériennes, à troubler et à paralyser progressivement les processus métaboliques des germes et finissent par détruire, à l'aide des phagocytes et d'autres agents organiques plus ou moins ignorés de défense, les bactéries pathogènes.

Telle est à peu de chose près l'hypothèse sur le mécanisme d'action de l'association pénicilline-sulfamides en thérapeutique, que les théories récentes sur les mécanismes d'action respectifs de ces deux médications nous ont inspirée.

Il reste évidemment encore bien des problèmes obscurs à résoudre : la nature exacte des mécanismes d'action des sulfamides et de la pénicilline, la nature intime des réactions enzymatiques qui sont paralysées, le rôle qu'y jouent ces deux médicaments, la nature de leur synergie, etc...

La pénicilline, comme les sulfamides, n'a pas encore donné tout ce qu'on peut attendre d'elle. Nous ne savons pas encore à quels groupes fonctionnels, à quels molécules chimiques elle doit son extraordinaire action antibactérienne. Il est possible que connaissant sa formule chimique on arrive à la synthétiser et que, modifiant sa formule, on parvienne aussi à créer par substitutions chimiques variées toute une série de corps pénicilliniques susceptibles d'augmenter sa puissance antibactérienne et son rayon d'action.

# CONCLUSIONS

Les observations que nous avons rapportées et l'examen des problèmes relatifs aux thérapeutiques sulfamidée, pénicillée et pénicillo-sulfamidée associée ainsi qu'aux mécanismes d'action de ces thérapeutiques nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

1° Le pronostic des infections pneumobacillaires est généralement fâcheux et celui des méningites pneumobacillaires en particulier.

2° Les méningites pneumobacillaires sont également très rares et les cas de méningites pneumobacillaires d'origine obstétricale tout à fait exceptionnels. Le cas de méningite à Friedländer survenue après un avortement provoqué, que nous avons rapporté est unique dans la littérature médicale internationale.

3° La thérapeutique des infections pneumobacillaires variable avec les époques et la mode du jour se montrait, dans la plupart des cas, décevante. Même les sulfamides et la pénicilline qui ont rendu tant de services inestimables dans le traitement de maintes infections n'ont pas été plus efficaces, car le pneumobacille de Friedländer s'est montré résistant à leurs actions respectives.

4° Par contre, l'association de la pénicilline et des sulfamides s'est révélée d'une très grande effi-

cacité dans le traitement des infections pneumobacillaires. Elle a également donné de beaux résultats thérapeutiques dans les infections à entérocoque, autre germe avéré comme sulfamido-résistant et pénicillo-résistant. Il faut administrer conjointement ces deux médicaments par la voie générale et, au besoin, locale à doses massives : et d'emblée massives, renouvelées régulièrement et pendant un laps de temps assez long afin de maintenir une certaine et constante saturation des tissus et de permettre aux leucocytes et autres moyens de défense de l'organisme d'intervenir à leur tour et de faire œuvre utile.

5° Le mécanisme d'action de l'association pénicilline-sulfamides est probablement dû à leur synergie. Comme il est prouvé, selon certaines expériences, que ces deux médicaments ne sont pas tout à fait inactifs vis-à-vis du pneumobacille et que malgré la résistance de celui-ci ils sont néanmoins, dans certaines conditions et dans certains cas, capables de l'inhiber, il est fort possible qu'associés ils arrivent, par une action synergique, à augmenter leurs effets bactériostatiques respectifs et à triompher, par la suite, de la résistance du germe, à condition que leurs doses soient élevées et maintenues constantes dans l'organisme pendant un temps donné assez long pour ne pas laisser s'éteindre leur action synergique.

Vu, le Doyen : BINET

Vu, le Président de Thèse : MOREAU

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

# BIBLIOGRAPHIE


Abaza (A.). — Acquisitions médicales récentes dans les pays alliés. Doin, 1946.

Arloing, Dufourt et Langeron. — Formes cliniques des septicémies aiguës et chroniques non spécifiques. (*Congrès français de médecine*, Paris, 1927).

Benhamou (Ed.), Destaing (F.), Léonardon (H.) et Vargues (R.). — Sur un cas de méningite à P. B. F. (*Soc. Méd. Hôp. Alger*, juin 1946).

Bigger (J.-W.). — Synergic action of Penicillin and Sulphonamides. Lancet, 2, 1944.

Bonnee (J.). — A propos d'un cas de septicémie à P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1943).

Bustinza (F.)-Lachiondo. — Les antibiotiques antimicrobiens et la pénicilline, 1945.

Chevallier (A.), Vaille (Ch.), Chassagne (P.) et Giraud (Mlle M.). — Les résultats de la pénicillinothérapie. Etude statistique. (*Presse médicale*, n° 51, octobre 1946).

Comte, Lévy-Brühl et Dany. — Un cas de méningite à P. B. F. avec septicémie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, janvier 1931).

Denis. — Les méningites à P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1924).

Dumas (M.). — Les méningites à P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1924).

Feld (M.), Barré (Y.) et Sureau (B.). — Un cas de méningite subaiguë à entérocoques guérie par la pénicilline. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, novembre 1944).

Fleury (M.). — Contribution à l'étude des septicémies à P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1937).

Gernez (Ch.). — Infections à P. B. F. (*Enc. méd. chir.*).

Gilbert-Dreyfus, Zarachowitch (M.), Herrault (A.) et Labignette. — Méningite post-abortum à pneumobacille de Friedländer. Etat préagonique. Guérison rapide par l'association pénicilline-sulfamides. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 novembre 1946).

Gilbert-Dreyfus, Zarachowitch (M.), Herrault (A.). — A propos d'un cas de septicémie à P. B. F., guéri par le traitement mixte pénicillino-sulfamidé. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 novembre 1946).

Giroire, Boquien et Charbonnel-Montel. — Méningite à entérocoques, post-rachianesthésique sulfamido-résistant guérie par la pénicilline. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1945).

Harvier (P.) et Perrault (M.). — Sulfamidothérapie. La pratique médicale illustrée. 1942. Doin, 1942.

Hepp (Y.). — Gangrène utérine et septicémie due à P. B. F. à la suite d'un avortement criminel. Un cas. (*Ann. d'anat. path.* janvier 1936).

Lansel (P.). — Considérations sur l'emploi de la pénicilline. (*Schweizerische Klinische Wochenschrift*, n° 3, janvier 1946).

Martin (R.), Nitti (F.), Sureau (B.) et Berrod (J.). — La pénicilline et ses applications cliniques. Ed. méd. Flammarion.

Mippi (Mlle L.-M.-V.). — La méningite à P. B. F. chez l'enfant. (*Thèse*, Paris, 1938).

Monnier (J.). — Pénicilline. Toutes ses applications thérapeutiques en médecine, chirurgie, spécialités. Baillière et fils, 1946.

Morel (A.). — Les localisations méningées du P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1936).

MULLER (D.-B.). — Les sulfamides et la pénicilline en thérapeutique. (*Thèse*, Paris, 1946).

Nouvelle pratique dermatologique par DARRIER et coll. Tome VIII, Masson, 1936.

PETIT (G.). — Le traitement des méningites par la pénicilline. Indication, technique, résultats. (*Thèse*, Paris, 1945).

PHILIBERT (H.) et GASTINEL (P.). — Précis de bactériologie médicale. Masson, 1942.

RIBADEAU-DUMAS (L.) et CHAPBRUN. — Sur un cas de septicémie à P. B. F. et à staphylocoque doré survenue après l'accouchement. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, août 1927).

ROUFFART (J.)-MORIN. — Septicémie à P. B. F. (*Bruxelles-Médical*, juillet 1939).

ROUX (M.). — Les septicémies à P. B. F. (*Gazette médicale de France*, juin 1939).

SAUVEUR (S.). — Contribution à l'étude de la méningite à P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1931).

SIMONNET (J.-G.). — L'association pénicilline-sulfamides en thérapeutique. Etude du mode d'action de ces médicaments. (*Thèse*, Paris, 1945).

TURPIN (R.) et CHASSAGNE (P.). — La pénicilline. (*La pratique médicale illustrée*, Doin, 1945).

VIALA. — Sur les infections génito-urinaires à P. B. F. (*Thèse*, Paris, 1933).

YVONNEAU (Ch.-F.). — Mécanisme d'action des organo-soufrés. (*Thèse*, Paris, 1940).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S